

# REVISTA MÉDICA VALDECILLA

## Comorbilidades de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Amado CA, Abascal B, Agüero J.

Unidad de atención integral al paciente con EPOC. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla- Liencres.

### Palabras clave:

EPOC, Comorbilidades, Manifestaciones sistémicas, Factores pronósticos

### Keywords:

COPD, Comorbidities, Systemic manifestations, Prognostic Factors

### Resumen:

Las comorbilidades de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) son factores importantes a tener en cuenta en el manejo de esta enfermedad, ya que tienen implicaciones pronósticas. Varios de los síntomas de la EPOC pueden mejorar mediante un tratamiento específico de estas enfermedades acompañantes. Presentamos una revisión de las comorbilidades más importantes en este grupo de pacientes.

### Abstract:

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) comorbidities are important factors in the management of this disease. They must be evaluated due to their significant role as prognostic factors. COPD symptoms can be controlled in a better way after an appropriate management of these concomitant diseases. Here we review the most important comorbidities in COPD patients.

Correspondencia: i495@humv.es

### Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es uno de los trastornos crónicos más prevalentes en la población mundial<sup>1</sup>. Según el estudio EPISCAN se estima que su prevalencia alcanza el 10,2% de la población.<sup>2</sup> La EPOC se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo que normalmente es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria acentuada y crónica de las vías respiratorias y los pulmones ante la exposición a partículas o gases nocivos.<sup>3</sup> La exacerbación aguda de la EPOC (EAEPOC) se define como el empeoramiento brusco y sostenido en el curso evolutivo del paciente, más allá de los cambios diarios que puede sufrir en situación estable y que requiere una modificación del tratamiento habitual. Clínicamente debe estar presente alguno de los siguientes síntomas: aumento de la disnea, aumento de la tos o cambios en el esputo con aumento de su producción y/o de su purulencia.<sup>3</sup> Este tipo de eventos tienen gran importancia en la evolución de la EPOC ya

que pronostican un deterioro más rápido de la función pulmonar y una mortalidad mayor.<sup>4</sup>

Las comorbilidades se definen como otras enfermedades importantes o condiciones médicas crónicas que afecten a personas con EPOC.<sup>5</sup> Se distinguen de las consecuencias sistémicas de la EPOC; estas últimas por definición son consecuencias directas de la enfermedad. En algunos casos es complicado diferenciar que trastornos son consecuencia directa de la propia EPOC y cuales son producidos por procesos fisiopatológicos completamente distintos.<sup>6</sup> El ejemplo típico de una comorbilidad de un paciente con EPOC sería la cardiopatía isquémica, mientras que una consecuencia sistémica sería el *cor pulmonale*. Las comorbilidades de la EPOC tienen importantes consecuencias en cuanto al pronóstico de la enfermedad, el uso de recursos asistenciales y la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Datos recientes del estudio TORCH (*Towards Revolution in COPD Health*) demostraron que de 911 muertes en pacientes diagnosticados de EPOC, únicamente el 40% eran debidas a la enfermedad

pulmonar.<sup>7</sup> La presencia de comorbilidades de la EPOC predice un alto riesgo de mortalidad en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>8</sup> La tabla 1 presenta un resumen de las comorbilidades más frecuentes de esta enfermedad.

## Material y métodos

Este trabajo pretende analizar las comorbilidades más importantes de los pacientes con EPOC. Para ello revisamos los artículos más recientes sobre este tema que incluyan pacientes diagnosticados según los criterios GOLD: Pacientes que presentasen una espirometría con un patrón obstructivo persistente, con antecedentes de exposición a partículas o gases nocivos, sobre todo humo del tabaco. Seleccionamos artículos publicados desde enero de 2000 a octubre de 2014. Estos artículos se obtuvieron mediante búsquedas realizadas en bases de datos internacionales como PubMed, Scopus, Clinical Key, Ovid-SP Google Scholar y EBSCO-Host.

Para localizar los artículos incluidos en la presente revisión, se realizó una búsqueda exhaustiva utilizando los siguientes términos MeSH: COPD, Comorbidities, Systemic manifestations, ECLIPSE. Se analizaron únicamente estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos, incluyéndose en la revisión solamente artículos escritos en inglés o en español.

## Comorbilidades en pacientes con EPOC

### 1. Comorbilidades agudas

Uno de los factores más importantes a tener en cuenta en los pacientes con EPOC es el número de exacerbaciones que presentan. El diagnóstico diferencial de las EAEPOC puede suponer un reto para el clínico ya que uno de los síntomas cardinales de la exacerbación infecciosa, el aumento de la disnea, puede ser debido a múltiples causas agudas que precisan un tratamiento específico.

La neumonía es una de las comorbilidades típicas de estos pacientes. En ellos las neumonías tienen unas características especiales: síntomas más marcados, una estancia hospitalaria más larga, una mayor tasa de ingresos en UCI y una mortalidad mayor que la que presentan los pacientes sin EPOC.<sup>9</sup> Algunas terapias usadas en la EPOC como el salmeterol y la fluticasona han demostrado disminuir el número de exacerbaciones, pero aumentar el número de neumonías.<sup>7</sup> También se ha descrito una relación de la combinación de formoterol/budesonida con la aparición de neumonías<sup>10</sup>, aunque existen datos contradictorios en este aspecto y esta relación parece ser menor que la de la combinación salmeterol/fluticasona.<sup>11</sup>

Los pacientes con EPOC también se caracterizan por tener un aumentado riesgo de tromboembolismo pulmonar. Este tipo de comorbilidad aguda debe sospecharse especialmente en los pacientes que presenten exacerbaciones graves de su EPOC.<sup>12</sup>

La cardiopatía isquémica y las arritmias son otras comorbilidades que se pueden manifestar de forma aguda y que deben ser tenidas en cuenta en los pacientes con EAEPOC.

### 2. Comorbilidades crónicas

En los siguientes apartados se clasifican las enfermedades que más frecuentemente coexisten con la EPOC.

#### Respiratorias

Dentro de las enfermedades respiratorias que pueden presentarse asociadas a la EPOC el asma es la más controvertida, ya que algunos autores la ven como una forma distinta de presentarse la propia EPOC. Para el diagnóstico de este grupo de pacientes la Sociedad Española de Aparato Respiratorio (SEPAR) estableció una serie de criterios que incluyen una respuesta muy positiva al test broncodilatador, la eosinofilia en el esputo y el antecedente de asma, como criterios mayores, y la IgE, el antecedente de atopia, y el test broncodilatador positivo como criterios menores<sup>13</sup>. Basándose en estos criterios, la guía española de manejo de la EPOC (GesEPOC) recomienda un tratamiento diferenciado basado en los corticoides inhalados para este subgrupo de pacientes<sup>14</sup>. Este fenotipo clínico se caracteriza por tener una edad discretamente superior al resto de pacientes y por tener un mayor número de exacerbaciones.<sup>15</sup>

El Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS) es otro trastorno que aparece en la EPOC con una alta frecuencia. Este grupo de pacientes se caracteriza por un aumento de riesgo de exacerbaciones, de ingresos hospitalarios y de mortalidad, que puede disminuir si los pacientes son tratados mediante presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).<sup>16</sup>

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y la EPOC pueden aparecer juntas en hasta el 6% de los pacientes. Este grupo de pacientes presenta en un alto porcentaje espirometrías sin patrón obstructivo, apreciándose la coexistencia de enfisema y FPI únicamente por una disminución de la difusión de monóxido de carbono corregida por volumen alveolar (KCO) y la aparición en el TAC de las alteraciones típicas de enfisema y FPI.<sup>17</sup>

La hipertensión arterial pulmonar puede aparecer de forma desproporcionada a lo esperable por pruebas de función pulmonar en los pacientes con EPOC. Este tipo de hipertensión arterial se piensa que puede tener un mecanismo etiológico similar al de la hipertensión arterial pulmonar primaria y probablemente pueda beneficiarse de tratamiento con vasodilatadores venosos.<sup>18</sup>

Las bronquiectasias están presentes también en los pacientes con EPOC muy frecuentemente, aunque muchas veces son consecuencia de la propia enfermedad más que una comorbilidad como tal. Esta asociación puede justificar la aparición de bronquitis crónica purulenta, un mayor número de exacerbaciones y un aumento en las tasas de mortalidad.<sup>19</sup>

#### Cardiovasculares y Cerebrovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la EPOC y probablemente sean también las más importantes.<sup>20</sup> Tienen en común con la EPOC que el tabaco es uno de sus factores de riesgo más

importantes. Las más relevantes son la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, las enfermedades cerebrovasculares y las arritmias. Su prevalencia es de un 20-22% en los pacientes con EPOC, mientras que en la población general encontramos una prevalencia del 9%. Son la principal causa de mortalidad en pacientes con grados de obstrucción leve y moderada, aunque las enfermedades cardiovasculares se presentan con mayor frecuencia en pacientes con obstrucción grave y muy grave.<sup>21</sup> Sin embargo en estos grados de obstrucción cobra mayor relevancia la propia EPOC como causa de mortalidad.<sup>22</sup>

La enfermedad cardiovascular más frecuente en los pacientes con EPOC es la cardiopatía isquémica. En la cohorte del estudio ECLIPSE -uno de los más importantes estudios relacionados con las comorbilidades de la EPOC y la caracterización fenotípica de los pacientes- se reporta un 9% de 2164 pacientes con EPOC comparado con el 3% de los 333 pacientes del grupo control perteneciente a la población general. En el mismo estudio se valora la insuficiencia cardiaca mediante fracción de eyección estimada mediante ecocardiograma, estando presente en un 7% de los pacientes con EPOC y aumentando su prevalencia en los grupos de pacientes con mayor limitación al flujo aéreo.<sup>23</sup> La enfermedad cerebrovascular también es muy frecuente en los pacientes con EPOC. Un reciente estudio describe como el antecedente de haber padecido un Accidente Cerebrovascular (ACV) es un importante factor pronóstico de ingreso prolongado en pacientes con agudizaciones de la EPOC.<sup>24</sup>

### Tumorales

El Cáncer de pulmón es una importante causa de mortalidad en los pacientes con EPOC. Esta patología se relaciona no sólo con tabaquismo, sino que se asocia de forma independiente con la propia enfermedad. Dentro de los pacientes con EPOC es más prevalente cuanto mayor sea la obstrucción al flujo aéreo.<sup>25</sup> En algunos estudios se la considera la primera causa de mortalidad de los pacientes con una obstrucción leve al flujo aéreo.<sup>26</sup> El tratamiento quirúrgico de estos pacientes puede estar contraindicado en función del grado de afectación de esta enfermedad.

### Metabólicas

Los pacientes con EPOC suelen presentar uno o más componentes del síndrome metabólico, con independencia de su grado de actividad física y del tratamiento con corticoterapia. Este síndrome se caracteriza por la asociación de obesidad abdominal, dislipemia aterógena, aumento de la tensión arterial y/o resistencia a la insulina.<sup>27</sup> La presencia de este tipo de comorbilidades también tiene importantes implicaciones pronósticas para los pacientes con EPOC.<sup>21</sup>

La hipertensión arterial (HTA) es una de las comorbilidades más frecuentes de los pacientes con EPOC. En un reciente estudio de *Mannino et al* se encontró una prevalencia de un 34% de pacientes con HTA en el grupo control, un 40% en los pacientes con EPOC con obstrucción espirométrica leve, un 44% en pacientes con obstrucción moderada y un 51% en pacientes con obstrucción grave y muy grave.<sup>21</sup>

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes con EPOC es del 12,7% mientras que en la población general la prevalencia es del 8,3%, aunque estas cifras pueden variar bastante en función de los puntos de corte y el tipo de población que elijan los distintos estudios.<sup>21,28</sup>

La prevalencia de dislipemia aterógena en EPOC, de nuevo, presenta datos diferentes debido a los distintos criterios para establecer su diagnóstico, variando entre el 9 y el 51%.

La osteoporosis y la osteopenia presentan una alta prevalencia en los pacientes con EPOC, debido a la escasa actividad física y al papel de los corticoides en este grupo de pacientes en el desarrollo de la osteoporosis. La osteoporosis es más prevalente en los pacientes con enfisema que en otros fenotipos de la enfermedad, y tiene una importancia capital en los pacientes que presentan un Índice de Masa Corporal (IMC) menor de 20 Kg/m<sup>2</sup> o unos valores bajos de masa magra corporal.<sup>29,30</sup>

La caquexia y la presencia de disfunción muscular son importantes predictores independientes de mortalidad en los pacientes con EPOC, aunque no se las suele considerar comorbilidades como tal sino manifestaciones sistémicas derivadas de la propia enfermedad.<sup>31</sup>

### Psiquiátricas

La depresión es una comorbilidad frecuente en los pacientes con cualquier tipo de enfermedad crónica. En la EPOC, su prevalencia parece ser mayor incluso que en otras enfermedades crónicas. En el estudio ECLIPSE se calculó una prevalencia del 25% dentro de los pacientes con EPOC, mientras que en el grupo control sólo presentaban esta enfermedad el 12%.<sup>23</sup> Se piensa que la depresión puede estar infradiagnosticada en estos pacientes, y se recomienda utilizar cuestionarios, como el *Hospital Anxiety and Depression* (HAD), para evaluarla en los pacientes con enfermedad respiratoria crónica.<sup>32</sup> La depresión en esta enfermedad se asocia a menor edad, género femenino, presencia de tos, menor Volumen Espiratorio Máximo por Segundo (VEMS), historia de comorbilidad cardiovascular, y una puntuación menor en los tests de calidad de vida.<sup>23</sup> Existen determinados tratamientos que han demostrado ser eficaces en este grupo de pacientes, como la rehabilitación pulmonar, el uso de fármacos antidepresivos y psicoterapia, aunque todavía es necesario definir un plan de actuación específico para los individuos con esta comorbilidad.<sup>33</sup>

También se piensa que la ansiedad y el insomnio son dos problemas altamente prevalentes entre los pacientes con EPOC aunque existen pocos datos en la literatura sobre este aspecto.

### Otras comorbilidades

La Enfermedad por reflujo gastroesofágico y la úlcera péptica sintomáticas también son frecuentes (30-60%) en los pacientes con EPOC.<sup>34</sup> Existe además un alto porcentaje de pacientes asintomáticos con reflujo gastroesofágico diagnosticado mediante manometría. Datos del estudio ECLIPSE establecen el reflujo

gastroesofágico como un factor predictor de agudizaciones,<sup>35</sup> aunque aún no hay estudios concluyentes sobre la utilidad del uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones en este contexto.

Se ha descrito en múltiples estudios la presencia de insuficiencia renal crónica en la EPOC.<sup>36</sup> Los mecanismos por los que se produce parecen deberse a la acción de la hipoxemia y la hipercapnia sobre el flujo sanguíneo renal, por lo que en determinados pacientes se puede considerar una manifestación sistémica de la propia enfermedad.<sup>37</sup> Sin embargo estos estudios siempre valoran esta comorbilidad a través de la creatinina sérica o del cálculo de su aclaramiento, que se ve claramente influenciado por la masa muscular de los pacientes. Como se ha comentado previamente, en los pacientes con EPOC grave la masa muscular está claramente reducida<sup>38</sup>, por lo que presumiblemente, los valores de creatinina sérica e incluso el aclaramiento renal de creatinina pueden no ser buenos marcadores para el estudio de la insuficiencia renal.

La disfunción eréctil también es una importante comorbilidad que debe ser tomada en cuenta en los pacientes con EPOC ya que se encuentra altamente relacionada con el deterioro de la función respiratoria y suele pasar desapercibida.<sup>39</sup>

## Conclusiones

La EPOC se asocia a un buen número de comorbilidades que pueden tener gran relevancia en la evolución de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de las enfermedades agudas que pueden presentar los pacientes con EPOC es esencial para su manejo. La presencia de algunas enfermedades crónicas como el SAHS, las bronquiectasias o las enfermedades psiquiátricas en estos pacientes puede modificar la sintomatología y el pronóstico de la enfermedad.

**Tabla 1. Comorbilidades más frecuentes de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.**

### I. Comorbilidades Agudas

- A. Neumonía
- B. Tromboembolismo pulmonar
- C. Arritmias
- D. Síndrome coronario agudo

### II. Comorbilidades crónicas

- A. Respiratorias
  - 1. Asma
  - 2. Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño
  - 3. Fibrosis pulmonar
  - 4. Hipertensión arterial pulmonar
  - 5. Bronquiectasias
- B. Cardiovasculares
  - 1. Cardiopatía isquémica
  - 2. Insuficiencia cardíaca
  - 3. Arritmias
  - 4. Enfermedad cerebrovascular
- C. Neoplasias
  - 1. Cáncer de pulmón
- D. Metabólicas
  - 1. Hipertensión arterial
  - 2. Diabetes

- 3. Dislipemia aterógena
- 4. Osteoporosis
- 5. Sarcopenia
- 6. Síndrome eutiroideo del enfermo (T<sub>3</sub> baja)
- E. Enfermedades psiquiátricas
  - 1. Depresión
  - 2. Ansiedad
  - 3. Insomnio
- F. Reflujo gastroesofágico
- G. Disfunción eréctil
- H. Insuficiencia renal

## Bibliografía

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 2006;e442.
2. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J* 2010;36:758-65.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014.
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692-9.
5. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsson B, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009;34:850-7.
6. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008;5:235-56.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
8. Ongel EA, Karakurt Z, Salturk C, et al. How do COPD comorbidities affect ICU outcomes?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9: 1187–1196.
9. Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, et al. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:2139-44.
10. Sharafkhan A, Southardb JG, Goldmann M, et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: A double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012;106:257-68.
11. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting  $\beta_2$  agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
12. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.
13. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
14. Task Force of GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012;48:2-58.
15. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis* 2014;6:S146-51.
16. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:325-31.



17. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, et al. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:805-11.
18. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32:1371-85.
19. Blasi F, Chalmers JD, Aliberti S. COPD and Bronchiectasis: Phenotype, Endotype or Co-morbidity? *COPD* 2014;11:603-4.
20. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
21. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
22. Moreno A, Montóna C, Belmontea Y, et al. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2009;45:181-6.
23. Agustí A, Calverley P, Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11: 122.
24. Yang W, Stavem K, Dahl FA, et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (aeCOPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9 99-105.
25. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, et al. Emphysema Scores Predict Death From COPD and Lung Cancer. *Chest* 2012;141:1216-1223.
26. Anthonisen NR, Connet JE, Enright PL. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
27. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
28. Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer. *Lancet* 2014;383: 1947-8.
29. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease –a population –based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.
30. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651-7.
31. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:115-20.
32. Dowson C, Laing R, Barraclough R. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001;114:447-9.
33. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:e15-62.
34. Patel AR, Hurst JR, et al. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5:647-62.
35. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
36. Chandra D , Stamm JA , Palevsky PM et al. The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers. *Chest* 2012;142:655-662.
37. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 1998;53:989-99.
38. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
39. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982;81:413-21.